

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-134067

(43)公開日 平成8年(1996)5月28日

(51)Int.Cl.⁶

C 07 D 453/02

A 61 K 31/435

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

ABX

ADN

AED

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 21 頁)

(21)出願番号 特願平6-277884

(22)出願日 平成6年(1994)11月11日

(71)出願人 000006677

山之内製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

(72)発明者 伊坂 雅彦

茨城県つくば市二の宮2-5-9 ルーミ
一筑波208

(72)発明者 石原 司

茨城県つくば市二の宮3-13-1 ルーミ
一にのみや408

(72)発明者 数田 健一

茨城県稲敷郡美崎町牧園5-11 グリーン
パーク牧園202

(74)代理人 弁理士 長井 省三 (外1名)

最終頁に続く

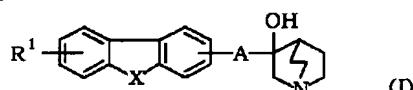
(54)【発明の名称】 キヌクリジン誘導体

(57)【要約】

脈硬化等の予防、治療に有用。

【構成】 一般式

【化1】



(式中の記号は以下の意味を示す。

R¹ : 水素原子、ニトロ基、アミノ基又は低級アシルアミノ基

X : メチレン基、カルボニル基、酸素原子、硫黄原子又は式-NR²-で示される基

R² : 水素原子又は低級アルキル基

A : 単結合又は飽和もしくは不飽和の炭素数2あるいは4個のアルキレン基であり、当該アルキレン基の任意の炭素原子1個は酸素原子、硫黄原子あるいは式-NR³-で示される基で置換されてもよい。

R³ : 水素原子又は低級アルキル基)で示されるキヌクリジン誘導体又はその塩。

【効果】 スクアレンシターゼ阻害作用を有し、動

チニレン基、式-CH₂-Y-で示される基、式-Y-CH₂-で示される基、式-CH₂-CH₂-CH₂-Y-で示される基、式-Y-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-で示される基、式-CH=CH-CH₂-Y-で示される基、式-Y-CH₂-CH=CH-で示される基、式-C≡C-CH₂-Y-で示される基又は式-Y-CH₂-C≡C-で示される基であり、Yは酸素原子、硫黄原子又は式-NR³-で示される基である請求項3記載のスクアレンシターゼ阻害剤。

10 【請求項5】 高脂血症治療薬である請求項3又は4いずれか1項記載のスクアレンシターゼ阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、スクアレンシターゼ阻害作用を有する新規なキヌクリジン誘導体又はその塩及びスクアレンシターゼ阻害剤に関する。

【0002】

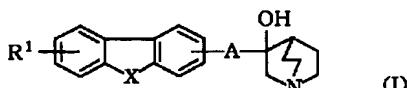
【従来の技術】 冠状動脈硬化によって引き起こされる虚血性心疾患による死亡率は、我国では癌に次いで高く、また人口の高年齢化と食事の欧米化により更に増加傾向にある。動脈の変性疾患である動脈硬化症の主要な危険因子として、血中コレステロールの増加が重要視されている。血中コレステロールの増加は、まず大血管の内膜への脂質の沈着を引き起こし、これが加齢に伴ってその範囲と程度が増し、ついには心筋梗塞、狭心症等の虚血性心疾患、脳梗塞等の脳動脈硬化症或は動脈瘤等の臨床症状を呈する。従って、血中コレステロールの増加抑制及び正常値へ低下させることは、上記の動脈硬化が原因となる種々の疾患の治療又は予防上極めて有効であると考えられる。

【0003】 上記観点から、従来多くの高脂血症治療薬の開発が試みられてきた。生体内のコレステロールは、食餌から吸収される分と生体内で合成される分とで賄われており、主に胆汁酸として体外に排泄されている。ヒトの場合、全コレステロールの50%以上が、生体内デノボ(de novo)合成に由来するとされている。従ってコレステロールの生合成に関与する酵素を阻害することは、高脂血症の治療に有効であると考えられるが、こうした酵素の阻害剤としては、ロバスタチン、シンバスタチン及びプラバスタチン等が既に臨床的に使用されている【エイ・ダブリュー・アルバーツ(A. W. Albersts)等、プロシーディング・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス(Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.)第77巻、第3957頁(1980年);辻田等、バイオキミカ・バイオフィジカ・アクタ(Biochim. Biophys. Acta)第877巻、第50頁(1986年);古賀等、バイオキミカ・バイオフィジカ・アクタ(Biochim. Biophys. Acta)第1045巻、第115頁(1990年)等参照】。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(I)

【化1】



(式中の記号は以下の意味を示す。

R¹: 水素原子、ニトロ基、アミノ基又は低級アシルアミノ基

X: メチレン基、カルボニル基、酸素原子、硫黄原子又は式-NR²-で示される基

R²: 水素原子又は低級アルキル基

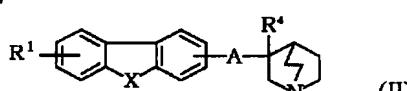
A: 単結合又は飽和もしくは不飽和の炭素数2あるいは4個のアルキレン基であり、当該アルキレン基の任意の炭素原子1個は酸素原子、硫黄原子あるいは式-NR³-で示される基で置換されてもよい。

R³: 水素原子又は低級アルキル基)で示されるキヌクリジン誘導体又はその塩。

【請求項2】 Aが単結合、エチレン基、ビニレン基、エチニレン基、式-CH₂-Y-で示される基、式-Y-CH₂-で示される基、式-CH₂-CH₂-CH₂-Y-で示される基、式-Y-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-で示される基、式-CH=CH-CH₂-Y-で示される基、式-Y-CH₂-CH=CH-で示される基、式-C≡C-CH₂-Y-で示される基又は式-Y-CH₂-C≡C-で示される基であり、Yは酸素原子、硫黄原子又は式-NR³-で示される基である請求項1記載のキヌクリジン誘導体又はその塩。

【請求項3】 一般式(II)

【化2】



(式中の記号は以下の意味を示す。

R¹: 水素原子、ニトロ基、アミノ基又は低級アシルアミノ基

X: メチレン基、カルボニル基、酸素原子、硫黄原子又は式-NR²-で示される基

R²: 水素原子又は低級アルキル基

A: 単結合又は飽和もしくは不飽和の炭素数2あるいは4個のアルキレン基であり、当該アルキレン基の任意の炭素原子1個は酸素原子、硫黄原子あるいは式-NR³-で示される基で置換されてもよい。

R³: 水素原子又は低級アルキル基

R⁴: 水素原子又は水酸基)で示されるキヌクリジン誘導体又はその塩を有効成分とするスクアレンシターゼ阻害剤。

【請求項4】 Aが単結合、エチレン基、ビニレン基、エチニレン基、式-CH₂-Y-で示される基、式-Y-CH₂-で示される基、式-CH₂-CH₂-CH₂-Y-で示される基、式-Y-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-で示される基、式-CH=CH-CH₂-Y-で示される基、式-Y-CH₂-CH=CH-で示される基、式-C≡C-CH₂-Y-で示される基又は式-Y-CH₂-C≡C-で示される基であり、Yは酸素原子、硫黄原子又は式-NR³-で示される基である請求項3記載のスクアレンシターゼ阻害剤。

【0004】しかしながら、上記の公知阻害剤は、3-ヒドロキシメチルグルタリルーコエンザイムA還元酵素（以下HMG-CoAリダクターゼという）を標的酵素としており、この酵素はコレステロール生合成系の比較的早い段階に位置している。このため、上記薬剤の投与による酵素阻害は、ドリコール、ユピキノン、イソペニテニルtRNA、p21Ras、低分子量G蛋白等、細胞内情報伝達や細胞増殖に関わる重要な他の代謝産物の合成阻害をも引き起こす恐れがある。（Trends Biochem. Soc.，第4巻、第230頁（1993年），Cell，第65巻、第1頁（1991）参照）。事実、培養細胞にHMG-CoAリダクターゼ阻害剤を添加すると、細胞周期が停止して増殖が起らなくなることが知られており（榎原等、蛋白質核酸酵素、第39巻、第1508頁（1994年）），さらには、肝細胞毒及びミオパシーのような副作用も観察されている。

【0005】また、コレステロール生合成系の下流に位置する酵素の阻害剤として知られるトリパラノールは、白内障の原因となるデスマステロールを蓄積させることができると報告されている。従って、生理的に重要な代謝産物への分岐以降、動脈硬化を引き起こす原因物質となるラノステロールを生成する前に位置する酵素であるスクアレンシンターゼを標的とする阻害剤は、他の代謝物の合成阻害又は生体内への有害物質の蓄積の危険性のない、より安全性の高い抗コレステロール剤を提供することが期待される。

【0006】また、HMG-CoAリダクターゼ又はスクアレンシンターゼは、ともにステロールによりその活性がダウン調節されている〔ファウスト・J. R. , ゴールドスtein・J. L. , ブラウン・M. S. , Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 第76巻, 5018~5022頁, 1979年〕。HMG-CoAリダクターゼの場合、その活性阻害によりステロールの供給を断つことによって酵素活性の著しい誘導が生じ、投与量の増量を余儀なくされるが、一方、スクアレンシンターゼの誘導は小さく、投与量を増すことなく、効率的な血中コレステロールの低下をもたらし得るものと考えられる。このようなスクアレンシンターゼ阻害剤については、現在迄にいくつかの化合物が知られている。例えば、PCT国際公開WO93/13096号に実施例5として記載された3-[2-(ビフェニル-4-イル)エチル]キヌクリジンおよびPCT国際公開WO93/09115号に実施例6として記載された3-[4'-(フルオロビフェニル-4-イル)-3-ヒドロキシキヌクリジンは、スクアレンシンターゼ阻害作用、コレステロール生合成阻害作用を有する化合物であるが、当該化合物はいずれも必ずビフェニル基を有するものである。

【0007】一方、PCT国際公開WO93/1507

3号には、アザビシクロ環基と三環式基を、ヘテロ原子含有若しくは非含有の鎖で結合した化合物が開示されているが、その用途はカルシウム・チャンネル・アンタゴニストであり、コレステロール生合成阻害作用、更にはスクアレンシンターゼ阻害作用については何等記載はなく、当該阻害作用を目的として見出されたものではない。

【0008】

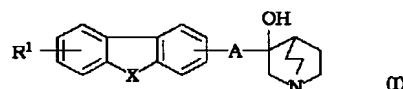
【発明が解決しようとする課題】本発明は副作用が著しく軽減された、例えば他の代謝物の合成阻害又は生体内への有害物質の蓄積の危険性のない、より安全性の高い優れたコレステロール生合成阻害物質、特にスクアレンシンターゼ阻害物質の提供を目的とする。さらに、スクアレンシンターゼ阻害剤の提供を目的とする。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明者等はスクアレンシンターゼ阻害活性を有する化合物につき、鋭意検討を行った結果、従来の化合物とは化学構造を全く異なる化合物、三環系の基を有する3-キヌクリジノール誘導体が優れたスクアレンシンターゼ阻害活性を有することを見出し本発明を完成した。さらに、三環系の基を有するキヌクリジン及び3-キヌクリジノールを有効成分とするスクアレンシンターゼ阻害剤をも見出し、本発明を完成した。即ち、本発明は下記一般式(I)で示されるキヌクリジン誘導体又はその塩である。

【0010】

【化3】



【0011】(式中の記号は以下の意味を示す。

R¹ : 水素原子、ニトロ基、アミノ基又は低級アシルアミノ基

X : メチレン基、カルボニル基、酸素原子、硫黄原子又は式-NR²-で示される基

R² : 水素原子又は低級アルキル基

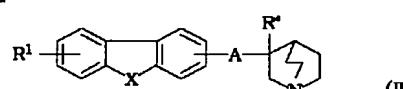
A : 単結合又は飽和もしくは不飽和の炭素数2あるいは4個のアルキレン基であり、当該アルキレン基の任意の炭素原子1個は酸素原子、硫黄原子あるいは式-NR³-で示される基で置換されてもよい。

R³ : 水素原子又は低級アルキル基

また、下記一般式(II)で示されるキヌクリジン誘導体又はその塩を有効成分とするスクアレンシンターゼ阻害剤である。

【0012】

【化4】



【0013】(式中の記号は以下の意味を示す。

R¹ : 水素原子, ニトロ基, アミノ基又は低級アシルアミノ基

X : メチレン基, カルボニル基, 酸素原子, 硫黄原子又は式-NR²-で示される基

R² : 水素原子又は低級アルキル基

A : 単結合又は飽和もしくは不飽和の炭素数2あるいは4個のアルキレン基であり, 当該アルキレン基の任意の炭素原子1個は酸素原子, 硫黄原子あるいは式-NR³-で示される基で置換されてもよい。

R³ : 水素原子又は低級アルキル基

R⁴ : 水素原子又は水酸基。以下同様。)

好ましくは, スクアレンシンターゼ阻害剤が高脂血症治療薬のものである。以下上記一般式(I)及び(II)につき詳細する。本明細書の一般式の定義において, 特に断らない限り「低級」なる用語は炭素数が1~6個の直鎖または分歧状の炭素鎖を意味する。

【0014】したがって, 「低級アルキル基」としては, 具体的には例えばメチル基, エチル基, プロピル基, イソプロピル基, プチル基, イソブチル基, sec-ブチル基, tert-ブチル基, ペンチル(アミル)基, イソペンチル基, ネオペンチル基, tert-ペンチル基, 1-メチルブチル基, 2-メチルブチル基, 1, 2-ジメチルブチル基, ヘキシル基, イソヘキシル基, 1-メチルペンチル基, 2-メチルペンチル基, 3-メチルペンチル基, 1, 1-ジメチルブチル基, 1, 2-ジメチルブチル基, 2, 2-ジメチルブチル基, 1, 3-ジメチルブチル基, 2, 3-ジメチルブチル基, 3, 3-ジメチルブチル基, 1-エチルブチル基, 2-エチルブチル基, 1, 1, 2-トリメチルプロ*

-CH₂-CH₂- (エチレン基), -CH=CH- (ビニレン基), -C≡C- (エチ

ニレン基), -CH₂-O-, -CH₂-S-, -CH₂-N-, -CH₂-NH-,

|
低級アルキル基

-CH₂-CH₂-CH₂-O-, -CH=CH-CH₂-O-, -C≡C-CH₂-O-,

-O-CH₂-, -S-CH₂-, -N-CH₂-, -O-CH₂-CH₂-CH₂-,

|
低級アルキル基

-O-CH₂-CH=CH-, -O-CH₂-C≡C-, NH-CH₂-

【0017】である。また本発明化合物には置換基の種類によっては不斉炭素原子及び/又は二重結合を有する場合もある。従って本発明化合物には, 光学異性体, 幾何異性体(シス体, ランス体)など各種の異性体の化合物や単離されたものが含まれる。本発明化合物(I)及び(II)は, 酸付加塩を形成することができる。かかる酸付加塩としては, 具体的には, 塩酸, 臭化水素酸, ヨウ化水素酸, 硫酸, 硝酸, リン酸等の無機酸, ギ酸, 酢酸, プロピオン酸, シュウ酸, マロン酸, コハク酸, フマール酸, マレイン酸, 乳酸, リンゴ酸, 酒石酸, ク

* ピル基, 1, 2, 2-トリメチルプロピル基, 1-エチル-1-メチルプロピル基, 1-エチル-2-メチルプロピル基が挙げられ, 好ましくは炭素数1~3個のアルキル基である。

【0015】「低級アシルアミノ基」としては, 脂肪族飽和モノカルボキシルアミノ基を意味し, 具体的には例えばホルミルアミノ基, アセチルアミノ基, プロピオニルアミノ基, ブチリルアミノ基, イソブチリルアミノ基, パレリルアミノ基, イソパレリルアミノ基, ピバロ

10 イルアミノ基, ヘキサノイルアミノ基等であり, 好ましくは炭素数1~3個のアシルアミノ基である。本発明化合物(I)又は(II)における三環系の基とキヌクリジン又は3-キヌクリジノールとを結ぶ基Aは, 単結合もしくは, 炭素原子, 酸素原子, 硫黄原子, 窒素原子のうち, 2原子又は4原子からなる二価基である。当該二価基は, 炭素原子のみからなるもの又は, 酸素原子, 硫黄原子, 窒素原子のうち一種の原子と炭素原子とからなるものである。具体的には, エチレン基, ビニレン基, エチニレン基, 式-CH₂-Y-で示される基, 式-Y-CH₂-で示される基, 式-CH₂-CH₂-CH₂-Y-で示される基, 式-Y-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-で示される基, 式-CH=CH-CH₂-Y-で示される基, 式-Y-CH₂-CH=CH-で示される基, 式-C≡C-CH₂-Y-で示される基又は式-Y-CH₂-C≡C-C-で示される基である。Yは酸素原子, 硫黄原子又は式-NR³-で示される基であり, R³は前記の通りである。好適には,

【0016】

【化5】

-CH₂-CH₂- (エチレン基), -CH=CH- (ビニレン基), -C≡C- (エチ

ニレン基), -CH₂-O-, -CH₂-S-, -CH₂-N-, -CH₂-NH-,

|
低級アルキル基

-CH₂-CH₂-CH₂-O-, -CH=CH-CH₂-O-, -C≡C-CH₂-O-,

-O-CH₂-, -S-CH₂-, -N-CH₂-, -O-CH₂-CH₂-CH₂-,

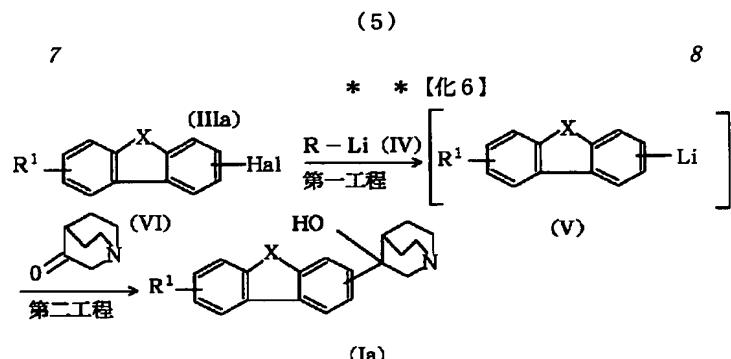
|
低級アルキル基

-O-CH₂-CH=CH-, -O-CH₂-C≡C-, NH-CH₂-

エン酸, メタンスルホン酸, エタンスルホン酸等の有機酸, アスパラギン酸, グルタミン酸等の酸性アミノ酸との酸付加塩等が挙げられる。さらに, 本発明化合物(I)及び(II)の各種の水和物, 溶媒和物や結晶多形の物質も含まれる。

【0018】(製造法) 一般式(I)及び(II)で示される本発明化合物は, 例えば下記の方法によって合成できるが, 本発明化合物の製造方法はこれらに限定されるものではない。

[0019]

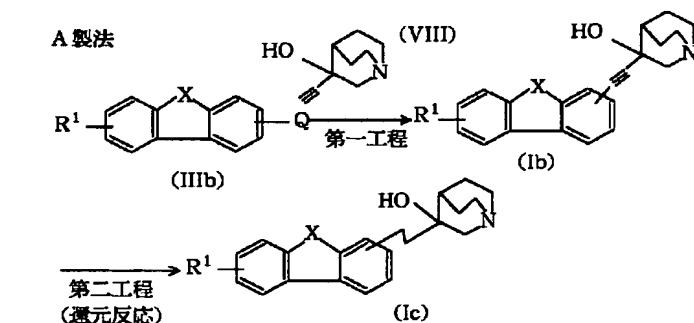


【0020】(式中はH a 1はフッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子のハロゲン原子を、Rは低級アルキル基を意味する。以下同様。)，本発明化合物(I a)は、三環系のハロゲン化アリール(III a)とアルキルリチウム(IV)とをリチウム-ハロゲン交換反応させ(第1工程)，得られたアリールリチウム(V)と3-キヌクリジノン(VI)とを反応させ(第2工程)製造される。ここでハロゲン化アリール(III)としては、臭化アリール又はヨウ化アリールが好適である。アルキルリチウムとしてはn-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム又はメチルリチウム等が挙げられる。第一工程において、アルキルリチウム(I V)はハロゲン化アリール(III a)に対して、等モルはあるいは過剰モル量を反応に供するのが好ましい。アリル

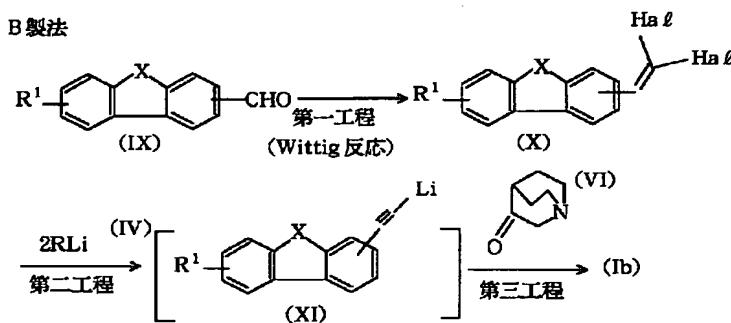
※一ルリチウム (V) の代わりに、無水塩化セリウムを添加して調製されるアリールセリウム化合物、もしくはハロゲン化アリール (III a) と金属マグネシウムから調製できるグリニヤール試薬を用いてもよい。反応溶媒としては、テトラヒドロフラン (以下 THF という)、エーテル、ジメトキシエタン等の反応に関与しない溶媒が挙げられ、THF が好適である。第二工程は、第一工程で得られた化合物 (V) とその反応対応量の 3-キヌクリジノン (VI) とを前記反応溶媒中冷却乃至室温下攪拌しながら行われる。

第2製造法（還元法）

[0 0 2 1]



B製法



【0022】A製法：第一工程

本発明化合物 (Ib) は、反応対応量の 3-エチルキヌクリシン-1-オール (VIII) と三環系のアリール化合物 (IIIb) との遷移金属触媒及び塩基存在下溶媒中攪

押しながら行われるカップリング反応に供することより製造される。触媒としては、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (O)、塩化ビストリフェニルホスフィンパラジウム (II) 等のパラジウム触媒とヨウ化第一

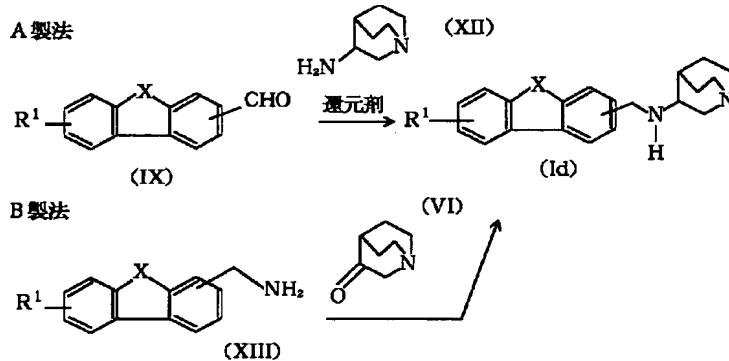
一銅等の銅塩の組み合わせが好適である。本反応で使用される三環系のアリール (IIIb) としては、ヨウ化アリール、臭化アリール、塩化アリール、アリールトリフルートが挙げられる。本反応は塩基としてトリエチルアミン、エチルアミン等のアミン類の存在下で行われこれらを溶媒としてもよい。また、ジメチルホルムアミド (以下、DMF という)、THF、ベンゼン等、反応に関与しない溶媒中で反応を行うことができる。反応温度は、室温乃至加温下で行われる。

【0023】A製法：第二工程

本発明化合物 (Ic) は、化合物 (Ib) を接触水素化還元させることにより製造される。触媒としては、パラジウム-炭素、水酸化パラジウム、白金、ラネニッケル等が挙げられ、パラジウム-炭素が好適に用いられる。本還元反応は化合物 (Ib) を反応に関与しない溶媒、例えば DMF、酸酸エチル、酢酸、エタノール、メタノール等中上記触媒存在下、水素ガス雰囲気室温乃至加熱下攪拌しながら行われる。

【0024】B製法

また、第2製造法のA製法において得られる本発明化合物 (Ib) は、アルデヒド (IX) を原料にして以下の方法により、製造される。本製造法は常法の Wittig 反応によ*



【0026】本発明化合物 (Id) は、一般式 (IX) で示されるアルデヒドと、3-アミノキヌクリジン (XII) との還元的縮合反応により製造される。本反応は、反応に関与しない有機溶媒例えば、ジクロロメタン、THF、メタノール、エタノール、ベンゼン等の有機溶媒または水あるいはこれらの混合溶媒中還元剤の存在下化合物 (IX) と 3-アミノキヌクリジン (XII) とを等モル量あるいはいすれかを過剰量使用し、室温下乃至加温下攪拌しながら行われるか (A 製法)、または化合物 (IX) とその反応対応量の 3-アミノキヌクリジン (XII) とを無溶媒もしくはベンゼン、トルエン等中、共沸下または乾燥剤存在下に水を除きながら縮合させてシップ塩

*り (第一工程) 得られるジハロゲノオレフィン (X) に n-ブチルリチウム等のアルキルリチウム試薬 (IV) を作用させること (第二工程) により生じるリチウムアセチリド (XI) と 3-キヌクリジノン (VI) とを反応させ (第三工程) 行われる。Wittig 反応は化合物 (IX) をその反応対応量のトリ低級アルキルホスフィン又はトリフェニルホスフィン等の Wittig 試薬と THF、ジクロロメタン、ヘキサン等の反応に関与しない溶媒中、四塩化炭素等のハロゲン低級アルカン及び粉末亜鉛等の金属

10 存在下室温で攪拌しながら行われる。第三工程は、化合物 (X) とその反応対応量、好適には 2 倍量のアルキルリチウム (IV) とを、溶媒中冷却下乃至室温下攪拌しながら行われる。溶媒としては THF、エーテル、ジメトキシエタン等のエーテル類が好適である。第三工程は、化合物 (XI) とその反応対応量の化合物 (VI) とを反応に関与しない溶媒、例えば THF、DMF、エーテル、ジクロロメタン等で冷却下乃至室温下攪拌しながら行われる。

第3製造法

【0025】

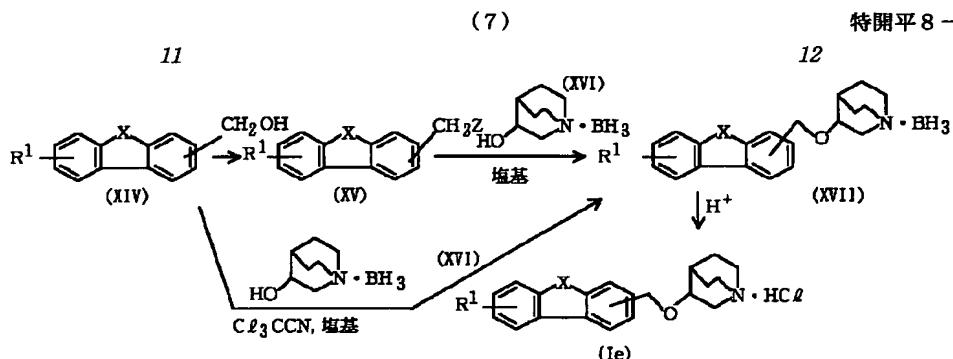
【化8】

基を合成後、還元剤存在下エタノール、メタノール等中還元反応により行われる。この際用いられる還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム等の金属水素化物が好適である。また塩酸、酢酸等の酸触媒を用いてもよい。B 製法では、アミン (XIII) と、3-キヌクリジノン (VI) との還元的縮合反応により製造される。反応条件、溶媒、還元剤は、上記 A 製法と同様に設定される。

第4製造法

【0027】

【化9】



【0028】(式中Zは、ハロゲン原子又は有機スルホン酸残基を意味する。)

本発明化合物(Ie)は、一般式(XIV)で示されるアルコールをハライド又はスルホネートに変換し、得られた化合物(XV)とボランー(3-キヌクリジノール)錯体とを塩基存在下アルキル化反応させ、その後、ボランの除去(脱保護)により製造される。

【0029】化合物(XV)において、ハロゲン原子としては塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、また有機スルホン酸残基としては、メタンスルホン酸残基、エタンスルホン酸残基等のアルカンスルホン酸残基や、トルエンスルホン酸残基(たとえばp-トルエンスルホニルオキシ基等)、ベンゼンスルホン酸残基等の芳香族スルホン酸残基等が挙げられる。アルキル化反応は、化合物(XV)とその反応対応量の化合物(XVI)とを塩基(水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウム-t-ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アルキルリチウム(例えばn-ブチルリチウム)等)存在下、DMF、ジメチルスルホキシド、THF、ジメトキシエタン等の溶媒中、氷冷下乃至加熱下攪拌しながら行われる。好ましくはDMF又はTHF中、ボランー(3-キヌクリジノール)錯体(XVI)を水素化ナトリウムで室温下処理した後、化合物(XV)を添加し、氷冷下乃至室温下で行うのがよい。ボランの除去は、アセトン、THF、ジオキサン、酢酸エチル等の溶媒中化合物(XVII)を塩化水素-エタノール、塩酸水等の酸で氷

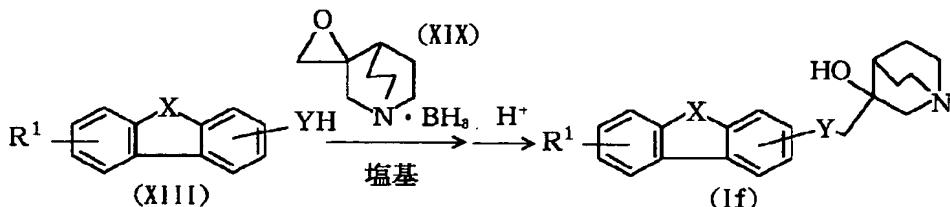
*冷下乃至加熱下攪拌することにより行われる。好ましくはアセトン中、塩化水素-エタノール溶液で氷冷下乃至室温下攪拌し、続いてエーテル等の低極性溶媒で希釈して本発明化合物の塩酸塩(Ie)を析出させる方法が簡便である。また、酸性条件下でのボランの除去の後、アルカリ(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等)水溶液で後処理すれば、本発明化合物(Ie)を遊離塩基として得ることができる。

【0030】また、別法として化合物(Ie)の前駆体(XVII)は、アルコール(XIV)を塩基とトリクロロアセトニトリルで攪拌して調製されるトリクロロアセトイミデートを、ボランー(3-キヌクリジノール)錯体(XVI)と酸性条件下アルキル化反応させて製造される。トリクロロイミデート生成反応はアルコール(XIV)とその反応対応量のトリクロロアセニトリルとを塩基(水素化ナトリウムや水素化カリウム等)の存在下、THF、ジメトキシエタン、エーテル等の反応に関与しない溶媒中室温下攪拌しながら行われる。引き続くアルキル化反応は、トリクロロイミデートとその反応対応量の化合物(XVI)とを塩化メチレン、クロロホルム、シクロヘキサン、ヘキサン等の溶媒中、強酸、好ましくはトリフルオロメタンスルホン酸などのスルホン酸類の存在下攪拌しながら行われる。

第5 製造法

【0031】

【化10】

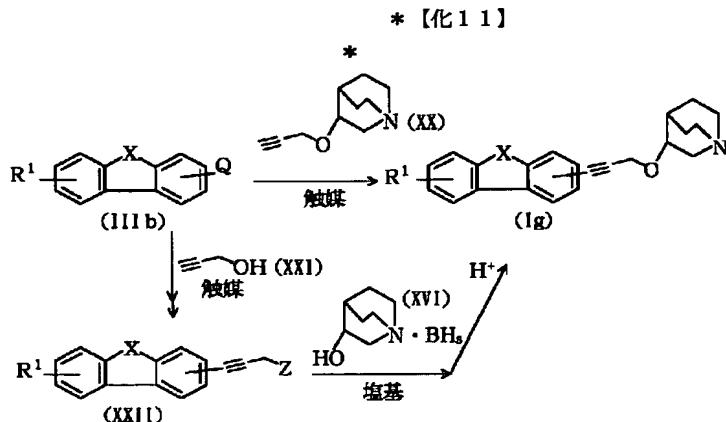


【0032】本発明化合物(If)は、一般式(XIII)で示される化合物をボランー(3-メチレンキヌクリジンオキシド)錯体(XIX)とで求核置換反応させ(エポキシド開環反応)、続いてボランを除去することにより製造される。エポキシド開環反応は、求核剤である化合物(XIII)とボランー(3-メチレンキヌクリジンオキシド)錯体(XIX)とをそれぞれ等モルあるいは一方

をやや過剰モルにして塩基存在下有機溶媒中室温下乃至加温下攪拌しながら行われる。塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウム-t-ブトキシド、炭酸カリウム等が、溶媒としては、反応に関与しない、DMF、ジメチルスルホキシド、THF、ジオキサン等の有機溶媒が挙げられる。ボランの除去は前記第4製造法と同様である。

第6製造法

[0 0 3 3]



【0034】本発明化合物（Ig）は、一般式（IIIb）で示されるアリールハライド又はアリールトリフラートと3-(2-プロピニルオキシ)キヌクリジン（XI）とを、第2製造法A製法と同様なカップリング反応に供することにより製造される。また、化合物（Ig）は化合物（IIIb）とプロパルギルアルコール（XXI）との上記と同様なカップリング反応に続く、水酸基の脱離基への変換により合成される化合物（XXII）と、ボラン-（3-キヌクリジノール）錯体（XVI）との反応、これにつづくボランの除去により、製造される。ここで、化合物（XXII）から化合物（Ig）への変換は、第4製造法A製法と同様に行われる。

【0035】第7製造法

本発明化合物中基R¹が低級アシルアミノ基であるものは、基R¹がアミノ基である化合物を常法のアミド化反応に供し、製造される。アミド化反応は、例えば低級脂肪族カルボン酸又はその反応性誘導体と基R¹がアミノ基である化合物とを反応に関与しない溶媒、例えばTHF, DMF, クロロホルム, ジオキサン等に塩基存在下冷却乃至室温で攪拌しながら行われる。反応性誘導体としては通常のエステル、對称型酸無水物等である。塩基としては、トリメチルアミン、ピリジン、ピコリン等が挙げられる。このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、あるいはその塩として単離・精製される。単離・精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

[0036]

【発明の効果】本発明化合物（I）及び（II）もしくはそれらの塩、製薬学的に許容されるその水和物、溶媒和物又はそれらの立体異性体、幾何異性体は、優れたスクアレンシンターゼ阻害活性を有しており、この活性に基づく優れた生体内コレステロール生合成阻害作用を有する。さらにヒト由来の培養細胞を用いた実験においても有効であることから、コレステロールの作用に起因するヒト及び温血動物、特にヒトの動脈硬化症、心筋梗塞、狭心症等の虚血性心疾患、脳梗塞等の脳動脈硬化症等は

動脈瘤などの予防又は治療に有用である。また、本発明化合物は、コレステロール生合成系の中期に位置する酵素であるスクアレンシンターゼを選択的に阻害するので、ドリコール、ユビキノン、イソベンテンニル t R N A, p 2 1 R a s, 低分子量G蛋白等の重要代謝産物の合成阻害や、肝細胞毒（ミオパシー）のような有害物質の蓄積により、コレステロール生合成系の初期あるいは後期に位置する酵素阻害剤が有するような副作用を著しく軽減した、あるいは副作用を有しないものである。本発明化合物のスクアレンシンターゼ阻害作用及びコレステロール生合成阻害作用は、下記に示す方法により確認された。

〔0037〕 I. 実験方法

A. ラット

スクアレンシンターゼ阻害試験

(1) ラットスクアレンシンターゼの調製

30 2週間3%コレステラミン食を負荷したSD系雄性ラットを放血死させた後、肝臓を摘出し5倍量の5mM EDTAを含む50mM Hepes緩衝液(pH7.5)でホモジナイズし、20,000×gで15分間遠心分離し、その上清に再度同様の遠心分離を行った。その上清をさらに100,000×gで1時間遠心分離し、得られたミクロソームを同緩衝液に懸濁し、スクアレンシンターゼ画分として後記の試験に供した。

【0038】(2)スクアレンシンターゼ阻害活性測定
上記で調製したスクアレンシンターゼ画分(蛋白量1.0

40 n g, 5.0 mM Hepes 緩衝液 (pH 7.5), 1 mM NaF, 5.5 mM MgCl₂, 3 mM DTT, 1 mM NADPH, 1 mM pyrophosphate, 2.5 μM ³H-FPP からなる溶液に試験薬剤のジメチルスルホキシド溶液を加え, 全量を 0.3 ml とし, 37°Cで 20 分間振とう反応させた。20% 水酸化カリウム-50% エタノール溶液を 1.00 μl 加えて反応を停止させ, 65°Cで 30 分間加熱した。非けん化物質を石油エーテルで抽出した後, 1/3 量を液体シンチレーションカウンターで測定した。非けん化物質の放射活性を測定した。

50 ん化物の³H放射活性をコレステロール生合成系のスク

アレン以降の生成物とし、スクアレンシンターゼの阻害作用を試験群と対照群の³H放射活性を比較することによって求めた。さらに、計算により本発明化合物がスクアレンシンターゼを50%阻害する濃度（IC₅₀値）を求めた。

【0039】B. ヒト由来のスクアレンシンターゼ阻害試験

(1) ヒトヘパトーマ細胞由来のスクアレンシンターゼの調製

Human hepatoma (ヒトヘパトーマ) 細胞 (HepG2 細胞) を10%のFBSを含むDMEMで単層になるまで培養した後、培地を10%Human lipoprotein deficient serum (LPDS) 加えたDMEMに交換してさらに24時間培養した。これをPBSで2回洗浄し、ラバーポリスマンで細胞を回収して遠心した後、沈さを5倍量の5mM EDTAを含む50mM Hepes緩衝液 (pH 7.5) でホモジナイズして、これをHepG2スクアレンシンターゼ画分として試験に供した。

(2) スクアレンシンターゼ阻害活性を上記A (2) と同様の方法で測定した。

I I. 実験結果

ラットスクアレンシンターゼ阻害試験において、本発明化合物は、約0.001~25μMの範囲の濃度で明らかな抑制を示す。実施例25記載の本発明化合物のラットスクアレンシンターゼ阻害は、7.6×10⁻⁸MのIC₅₀値を示した。

【0040】ヒトヘパトーマ細胞由来のスクアレンシンターゼ阻害試験においても、本発明化合物は、ヒト由来のスクアレンシンターゼに対して、強力な阻害活性を示した。従って本発明化合物は、コレステロールの作用に起因する種々の疾病（動脈硬化症及びその他的心筋梗塞、狭心症等の虚血性心疾患、脳梗塞等の脳動脈硬化症或は動脈瘤等）の治療又は予防に有用である。本発明化合物の1種又は2種以上を有効成分として含有する製薬組織物は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。

【0041】製剤用の担体や賦形剤としては、固体又は液体状の非毒性医薬用物質が挙げられる。これらの例としては、たとえば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ベクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレン glycol等やその他常用のものが例示される。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年令、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常経口投与の場合成人1日当り0.01~50mg程度、非経口投与の場合成人1日当り0.001~5mg程度であり、これを1回

で、あるいは2~4回に分けて投与する。

【0042】

【実施例】次に、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。なお、実施例で使用する新規な原料化合物を参考例として説明する。

参考例1

アルゴン雰囲気下、3-プロモジベンゾフラン (5.93g, 24mmol), テトラヒドロフラン (50mL) の混合物に-78°Cでn-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (15.2mL, 1.71M, 26mmol) を加え1時間攪拌した後、ジメチルホルムアミド (9mL) を加え-78°Cで1時間次いで0°Cで20分間攪拌した。反応混合物に水を加え、反応生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル:ジクロロメタン:ヘキサン=8:10:8) で精製した後、エタノールで再結晶させて3-ジベンゾフランカルボキシアルデヒド (3.64g, 18.6mmol, 収率77%) を無色結晶として得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDC13, TMS内部標準)

δ: 7.41 (d d, 1H), 7.56 (d d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.0~8.1 (m, 2H), 10.13 (s, 1H)

【0043】参考例1と同様にして以下の参考例2の化合物を得た。

参考例2

2-ジベンゾフランカルボキシアルデヒド

核磁気共鳴スペクトル (CDC13, TMS内部標準)

δ: 7.42 (d d, 1H), 7.54 (d d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.0~8.1 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 10.13 (s, 1H)

【0044】参考例3

(a) 3-ジベンゾフランカルボキシアルデヒド (2.26g, 11.5mmol) とエタノール (20mL) の混合物に0°Cで水素化ホウ素ナトリウム (0.89g, 2.3mmol) を加え、0°Cで10分間、次いで室温下30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣に水、酢酸エチル、3N塩酸 (各2.0mL) を順次加え、室温下攪拌した後、反応生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶させて、3-ヒドロキシメチルジベンゾフラン (1.97g, 9.93mmol, 収率86%) を無色結晶として得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDC13, TMS内部標準)

δ: 1.80 (br s, 1H), 4.85 (s, 2

H), 7. 3~7. 4 (m, 2 H), 7. 45 (d d, 1 H), 7. 5~7. 6 (m, 2 H), 7. 9~8. 0 (m, 2 H)

【0045】 (b) 3-ヒドロキシメチルジベンゾフラン (1. 96 g, 9. 89 mmol), ジメチルホルムアミド (0. 1 ml), クロロホルム (30 ml) の混合物に塩化チオニル (8 ml) を加え室温下1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、残渣に水を加え反応生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して3-クロロメチルジベンゾフラン (2. 11 g, 9. 74 mmol, 収率98%) を無色結晶として得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 4. 76 (s, 2 H), 7. 3~7. 4 (m, 2 H), 7. 47 (d d, 1 H), 7. 57 (d, 1 H), 7. 61 (s, 1 H), 7. 92 (d, 1 H), 7. 94 (d, 1 H)

【0046】参考例3と同様にして以下の参考例を4~5の化合物を得た。

参考例4

(a) 3-ヒドロキメチルジベンゾチオフェン

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1. 81 (t, 1 H), 4. 84 (d, 2 H), 7. 4~7. 5 (m, 3 H), 7. 8~7. 9 (m, 2 H), 8. 1~8. 2 (m, 2 H)

(b) 3-クロロメチルジベンゾチオフェン

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 4. 73 (s, 2 H), 7. 4~7. 5 (m, 3 H), 7. 8~7. 9 (m, 2 H), 8. 1~8. 2 (m, 2 H)

【0047】参考例5

(a) 2-ヒドロキシメチルジベンゾチオフェン

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 4. 87 (s, 2 H), 7. 4~7. 5 (m, 3 H), 7. 8~7. 9 (m, 2 H), 8. 1~8. 2 (m, 2 H)

(b) 2-クロロメチルジベンゾチオフェン

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 4. 79 (s, 2 H), 7. 4~7. 5 (m, 3 H), 7. 8~7. 9 (m, 2 H), 8. 1~8. 2 (m, 2 H)

【0048】参考例6

アルゴン雰囲気下、トリフェニルホスフィン (7.87 mg, 3.0 mmol), ジクロロメタン (6 ml) の混合物に四臭化炭素 (9.95 mg, 3.0 mmol), 粉末亜鉛 (1.96 mg, 3.0 mmol) を順次加え室温下24時間攪拌した後、3-ジベンゾフランカルボキシアルデヒド (2.94 ml, 1.5 mmol) のジクロロメタン (3 ml) 溶液を加え5時間攪拌した。反応混合

物をヘキサンで希釈し、不溶物を濾去した。不溶物から反応生成物をヘキサン (60 °C, 30 ml) で3回抽出し、集めた有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル: ヘキサン = 3:9) で精製して、2-(2, 2-ジブロモビニル)ジベンゾフラン (3.76 mg, 1.07 mmol, 収率71%) を無色結晶として得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 7. 37 (d d, 1 H), 7. 47 (d d, 1 H), 7. 5~7. 6 (m, 3 H), 7. 63 (s, 1 H), 7. 94 (d, 1 H), 8. 17 (s, 2 H)

【0049】参考例7

アルゴン雰囲気下、(トリメチルシリル)アセチレン (6.8 ml, 48.0 mmol), THF (35.0 ml) の混合物に-78 °Cでn-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (2.81 ml, 48.0 mmol) を加え30分間かけて滴下した後、30分間攪拌した。3-キヌクリジノン (5.01 g, 40.0 mmol) のTHF (25.0 ml) 溶液を20分間かけて滴下した後-78 °Cで30分間、次いで0 °Cで30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、反応生成物をクロロホルムで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、得られた残渣にメタノール (40.0 ml), 無水炭酸カリウム (5.5 g) を順次加え室温下1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣に水 (12.0 ml), エーテル (20.0 ml) を加え1時間攪拌した。不溶物を濾取し減圧下乾燥させて、3-エチルキヌクリジン-3-オール (5.4 g, 36.6 mmol, 収率92%) を無色結晶として得た。

30 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 1. 25 (m, 1 H), 1. 50 (m, 1 H), 1. 9~2. 1 (m, 3 H), 2. 5~2. 7 (m, 5 H), 2. 75 (d, 1 H), 2. 96 (d, 1 H), 5. 46 (s, 1 H)

【0050】参考例8

アルゴン雰囲気下、ボラン-3-キヌクリジノール錯体 (7 g, 50 mmol), THF (200 ml) の混合物に氷冷下、水素化ナトリウム (60 w t. %, 3.0 g, 7.5 mmol) を加え30分間攪拌する。その後、プロパルキルプロミド (8.92 g, 7.5 mmol) を加え室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、反応生成物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄する。抽出液を減圧下濃縮し、残渣にアセトン (9.0 ml) に加え、塩酸ガスを2時間吹きこませたエタノール (10.0 ml) を氷冷下加え30分間攪拌する。反応混合物を約5.0 mlまで減圧下濃縮した後、水、クロロホルムを加え水層を5N-NaOH水溶液を用いてpH=10以上に調整した後クロロホルムで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し残渣をシリカゲルクロマトグラフィー

19

(溶出液；29%アンモニア水：メタノール：クロロホルム=1:10:90)で精製して、3-(2-プロピニルオキシ)キヌクリジン(5.64g, 34.1mmol, 収率68%)を油状物として得た。

核磁気共鳴スペクトル(CDCls, TMS内部標準)
 δ : 1.1~2.1(m, 5H), 2.41(t, 1H), 3.6~3.2(m, 5H), 3.72(m, 1H), 4.15(d, 2H)

【0051】実施例1

アルゴン雰囲気下、3-プロモジベンゾフラン(1.98g, 8.0mmol), THF(16ml)の混合物に-78℃でn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(4.9ml, 1.71M, 8.4mmol)を加え3時間攪拌した後、3-キヌクリジノン(1.00g, 8.0mmol)のTHF(8ml)溶液を加え-78℃で20分間、次いで0℃で10分間攪拌した。反応混合物に水を加え、反応生成物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液；29%アンモニア水：メタノール：クロロホルム=0.5:4.5:9.5次いで1:*)

元素分析値($C_{19}H_{19}NO_2 \cdot 0.1H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	77.32	6.56	4.75
実験値	77.21	6.72	4.63

【0054】実施例3

3-(ジベンゾチオフェン-3-イル)キヌクリジン-※ 融点212-213℃

元素分析値($C_{19}H_{19}NOS$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	73.75	6.19	4.53	10.36
実験値	73.66	6.27	4.44	10.45

★3-オール

3-(ジベンゾチオフェン-2-イル)キヌクリジン-★ 融点206-207℃

元素分析値($C_{19}H_{19}NOS \cdot 0.2H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	72.90	6.25	4.47	10.24
実験値	73.00	6.22	4.44	10.40

【0055】実施例4

3-(ジベンゾチオフェン-2-イル)キヌクリジン-★ 融点206-207℃

元素分析値($C_{19}H_{19}NOS \cdot 0.2H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	72.90	6.25	4.47	10.24
実験値	73.00	6.22	4.44	10.40

【0056】実施例5

アルゴン雰囲気下、3-プロモジベンゾフラン(4.94mg, 2.0mmol), 3-エチニルキヌクリジン-3-オール(3.02mg, 2.0mmol), トリエチルアミン(4ml)の混合物にビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)シクロリド(7.0mg, 0.10mmol)およびヨウ化第一銅(3.8mg, 0.20mmol)を加え、60℃で4.5時間攪拌後放冷した。反応混合物にクロロホルム(1.5ml)および29%アンモニア水(1.5ml)を加え、1時間攪拌した後、反応生成物をクロロホルムで抽出した。抽出液を28%アンモニア水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた

40 残渣をエタノールで再結晶させて3-[2-(ジベンゾフラン-3-イル)エチニル]キヌクリジン-3-オール(3.76mg, 1.18mmol, 収率59%)を無色結晶として得た。

融点227-228℃

核磁気共鳴スペクトル(CDCls, TMS内部標準)

δ : 1.46(m, 1H), 1.70(m, 1H), 2.0~2.2(m, 3H), 2.8~2.9(m, 4H), 3.10(d, 1H), 3.38(d, 1H), 7.36(dd, 1H), 7.41(d, 1H), 7.47(dd, 1H), 7.57(d, 1H), 7.63(s, 1H), 7.87(d, 1H), 7.93(d, 1H)

50 1H)

21

【0057】実施例5と同様にして以下の実施例6~1
1の化合物を得た。

実施例6

3-[2-(ジベンゾフラン-3-イル)エチニル]キ
ヌクリジン-3-オール

融点235~236℃

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 1.31 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), *

元素分析値(C₂₁H₁₉NOS·0.5H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	73.65	5.89	4.09	9.36
実験値	73.52	5.56	3.98	9.46

【0059】実施例8

3-[2-(フルオレン-2-イル)エチニル]キヌク※

元素分析値(C₂₂H₂₁NO·0.3H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	82.83	6.76	4.39
実験値	82.82	6.73	4.44

質量分析値(m/z): 315 (M⁺)

【0060】実施例9

3-[2-(2-ニトロフルオレン-7-イル)エチニ★

元素分析値(C₂₂H₂₀N₂O₃·0.2H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	72.59	5.65	7.70
実験値	72.64	5.52	7.53

【0061】実施例10

3-[2-(2-アミノフルオレン-7-イル)エチニ☆

元素分析値(C₂₂H₂₁N₂O·0.8H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	76.63	6.90	8.12
実験値	76.39	6.52	7.99

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 1.39 (m, 1H), 1.67 (m, 1H),
1.9~2.0 (m, 3H), 2.7~2.8 (m, 4H), 2.93 (d, 1H), 3.18 (d, 1H),
3.74 (s, 2H), 5.29 (br s, 2H),
5.72 (br s, 1H), 6.59 (d, 1H),
6.76 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.57 (d, 1H)

【0062】実施例11

3-[2-(9-フルオレノン-2-イル)エチニル]キヌクリジン-3-オール

融点198~201℃

核磁気共鳴スペクトル(CDCl₃, TMS内部標準)

δ: 1.45 (m, 1H), 1.65 (m, 1H),
1.9~2.0 (m, 3H), 2.8~2.9 (m, 4H), 3.07 (d, 1H), 3.33 (d, 1H), 50.1.91~2.0 (m, 3H), 2.51 (d, 3

* 1.9~2.1 (m, 3H), 2.6~2.8 (m, 4H), 2.86 (d, 1H), 3.12 (d, 1H),
5.68 (s, 1H), 7.5~7.6 (m, 3H),
8.05 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.3~8.4 (m, 2H)

【0058】実施例7

3-[2-(ジベンゾチオフェン-2-イル)エチニル]キヌクリジン-3-オール

融点250~252℃

元素分析値(C₂₁H₁₉NOS·0.5H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	73.65	5.89	4.09	9.36
実験値	73.52	5.56	3.98	9.46

※リジン-3-オール融点226~228℃

元素分析値(C₂₂H₂₁NO·0.3H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	82.83	6.76	4.39
実験値	82.82	6.73	4.44

質量分析値(m/z): 20★ル]キヌクリジン-3-オール

融点230~232℃

☆ル]キヌクリジン-3-オール

7.32 (d d, 1H), 7.4~7.5 (m, 4H), 7.6~7.7 (m, 2H)

【0063】実施例12

3-[2-(2-アミノフルオレン-7-イル)エチニル]キヌクリジン-3-オール(50mg, 0.15mmol)とクロロホルム(0.3ml)の混合物に、無水酢酸(28μl, 0.30mmol)およびトリエチルアミン(0.10ml)を加え室温下1時間攪拌した。反応混合物に1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、不溶物を濾取した後、エタノールで再結晶させて、3-[2-(2-アセトアミドフルオレン-7-イル)エチニル]キヌクリジン-3-オール(30mg, 0.081mmol, 収率54%)を無色結晶として得た。

融点260~263℃

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 1.32 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.91~2.0 (m, 3H), 2.51 (d, 3

23

H), 2. 6~2. 7 (m, 2H), 2. 85 (d, 1H), 3. 08 (d, 1H), 3. 2~3. 3 (m, 2H), 3. 89 (s, 2H), 7. 38 (m, 1H), 7. 5~7. 6 (m, 2H), 7. 7~7. 8 (m, 2H), 7. 92 (s, 1H)

【0064】実施例13

3-[2-(ジベンゾフラン-3-イル)エチニル]キヌクリジン-3-オール (1. 57g, 4. 95mmol), ジメチルホルムアミド (30ml) の混合物に1*

元素分析値 (C₂₁H₂₃NO₂ · 0. 1H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	78. 04	7. 23	4. 33
実験値	77. 97	7. 28	4. 30

【0065】実施例13と同様にして以下の実施例14
~16の化合物を得た。

実施例14

3-[2-(ジベンゾチオフェン-3-イル)エチル]キヌクリジン-3-オール

融点276~278°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準) 20

δ : 1. 65 (m, 1H), 1. 82 (m, 1H), 1. 9~2. 0 (m, 2H), 2. 0~2. 1 (m, 2H), 2. 23 (m, 1H), 2. 7~2. 9 (m, 2H), 3. 00 (d, 1H), 3. 1~3. 3 (m, 5H), 5. 21 (s, 1H), 7. 40 (d, 1H), 7. 4~7. 5 (m, 2H), 7. 89 (s, 1H), 7. 99 (d, 1H), 8. 2~8. 4 (m, 2H)

元素分析値 (C₂₂H₂₃NOとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	82. 72	7. 89	4. 38
実験値	82. 48	7. 93	4. 35

質量分析値 (m/z) : 319 (M⁺)

【0068】実施例17

3-ジベンゾフランカルボキシアルデヒド (9. 8mg, 0. 50mmol), 3-アミノキヌクリジン (6. 3mg, 0. 50mmol), 酢酸 (0. 2ml) およびジクロロメタン (1ml) の混合物に0°Cでナトリウム二トリアセトキシボロヒドリド (2. 12mg, 1. 0mmol) を加え, 2時間攪拌後, 室温下でさらに15時間攪拌した。反応混合物に水, 5N水酸化ナトリウム水溶液を順次加え, 室温下0. 5時間攪拌した後, 反応生成★

元素分析値 (C₂₀H₂₂N₂O · 0. 6H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	75. 73	7. 37	8. 83
実験値	73. 80	7. 11	8. 66

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1. 36 (m, 1H), 1. 47 (m, 1H), 1. 67 (m, 1H), 1. 9~2. 0 (m, 3H), 2. 49 (m, 1H), 2. 7~3. 0 (m, 4H), 50

* 0%パラジウム-炭素 (200mg) を加え, 水素雰囲気下, 室温で14時間攪拌した。触媒を濾去し, 濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 29%アンモニア水:メタノール:クロロホルム=1:9:90) で精製して, 3-[2-(ジベンゾフラン-3-イル)エチル]キヌクリジン-3-オール (1. 29g, 4. 01mmol, 収率81%) を無色結晶として得た。

融点186~188°C

24

※【0066】実施例15

3-[2-(ジベンゾチオフェン-2-イル)エチル]キヌクリジン-3-オール

融点71~73°C

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準) 20
 δ : 1. 42 (m, 1H), 1. 62 (m, 1H), 1. 71 (m, 1H), 1. 9~2. 1 (m, 6H), 2. 8~3. 0 (m, 6H), 7. 32 (m, 1H), 7. 4~7. 5 (m, 2H), 7. 76 (d, 1H), 7. 83 (m, 1H), 7. 99 (s, 1H), 8. 15 (m, 1H)

【0067】実施例16

3-[2-(フルオレン-2-イル)エチル]キヌクリジン-3-オール

融点170~172°C

★物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後, 無水硫酸マグネシウムで乾燥し, 減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 29%アンモニア水:メタノール:クロロホルム=0. 5:4. 5:9. 5, 次いで1:9:90) で精製して3-[ジベンゾフラン-3-イルメチル]アミノ]キヌクリジン (1. 37mg, 0. 45mmol, 1, 収率89%) を黄色結晶として得た。

【0069】

3. 15 (m, 1H), 3. 89 (d, 1H), 3. 93 (d, 1H), 7. 3~7. 4 (m, 2H), 7. 43 (dd, 1H), 7. 55 (m, 1H), 7. 89 (d, 1H), 7. 92 (d, 1H)

【0070】実施例18

*ヌクリジン

3-[ジベンゾフラン-2-イルメチル]アミノ]キ*

元素分析値 ($C_{20}H_{22}N_2O \cdot 0.3H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	77.04	7.31	8.98
実験値	77.18	7.35	8.80

核磁気共鳴スペクトル (CDC13, TMS 内部標準)

δ : 1.38 (m, 1H), 1.48 (m, 1H),
 1.68 (m, 1H), 1.9~2.0 (m, 2H),
 2.49 (m, 1H), 2.7~2.9 (m, 3H),
 2.92 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.87 (d, 1H),
 3.93 (d, 1H), 7.34 (d, 1H),
 7.4~7.5 (m, 2H), 7.51 (d, 1H),
 7.56 (d, 1H), 7.92 (s, 1H),
 7.95 (d, 1H)

【0071】実施例19

3-[ジベンゾチオフェン-3-イルメチル]アミノ]キヌクリジン

融点: 100~101°C

※核磁気共鳴スペクトル (CDC13, TMS 内部標準)
 δ : 1.37 (m, 1H), 1.48 (m, 1H),
 1.68 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.93 (m, 1H),
 2.48 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.16 (m, 1H),
 3.87 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 7.4~7.5 (m, 3H),
 7.8~7.9 (m, 2H), 8.09 (d, 1H), 8.13 (m, 1H)

【0072】実施例20

3-[ジベンゾチオフェン-2-イルメチル]アミノ]キヌクリジン

※ 融点: 95~96°C

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	73.67	6.92	8.59	9.83
実験値	73.66	6.84	8.56	9.87

【0073】実施例21

★ミノ]キヌクリジン

3-[9-エチルカルバゾール-3-イルメチル]ア★

元素分析値 ($C_{22}H_{27}N_3 \cdot 0.85H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	75.76	8.29	12.05
実験値	75.87	8.10	11.99

核磁気共鳴スペクトル (CDC13, TMS 内部標準)
 δ : 1.3~1.5 (m, 5H), 1.68 (m, 1H), 1.9~2.0 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.7~3.0 (m, 6H), 3.17 (m, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 4.3~4.4 (m, 2H), 7.21 (d, 1H)

※ 30★H), 7.3~7.5 (m, 4H), 8.04 (s, 1H), 8.09 (d, 1H) 【0074】実施例22

3-[フルオレン-2-イルメチル]アミノ]キヌクリジン

融点: 68~69°C

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	82.36	7.97	9.15
実験値	82.31	7.75	8.99

【0075】実施例23

40◆リジン

3-[フルオレン-1-イルメチル]アミノ]キヌク◆ 融点: 91~92°C

元素分析値 ($C_{21}H_{24}N_2 \cdot 0.4H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	80.94	8.02	8.99
実験値	80.81	7.87	8.87

【0076】実施例24

アルゴン雰囲気下、ボランー (3-キヌクリジノール) 錯体 (1.37g, 9.70mmol), DMF (20mL) の混合物に水素化ナトリウム (>60wt.%, 0.48g) を加え、室温下40分間攪拌後、氷冷し

た。3-クロロメチルジベンゾフラン (2.10g, 9.69mmol) のDMF (10mL) 溶液を加え、30分間攪拌した後、反応混合物に水を加え、反応生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で50mL 洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下

濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル:ヘキサン=15:85)で精製して白色結晶2.40gを得た。これをアセトン(20m1)に懸濁し、0℃で塩化水素-エタノール溶液(15m1)を加え、20分間攪拌した後、エーテル(50m1)で希釈した。折出物を濾取し、減圧下乾燥させて3-[ジベンゾフラン-3-イルメチル]オキシ]キヌクリジン塩酸塩(2.33g, 6.78mmol, 収率70%)を白色結晶として得た。

元素分析値(C₂₀H₂₁NO₂·HClとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	C1 (%)
理論値	69.86	6.45	4.07	10.31
実験値	69.72	6.53	4.07	10.19

【0077】実施例24と同様にして以下の実施例25 10※3-[ジベンゾチオフェン-3-イルメチル]オキシ-26の化合物を得た。

実施例25

元素分析値(C₂₀H₂₁NOS·HClとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	C1 (%)
理論値	66.74	6.16	3.89	8.91	9.85
実験値	66.57	6.11	3.82	8.87	9.88

【0078】実施例26

3-[ジベンゾチオフェン-2-イルメチル]オキシ]キヌクリジン塩酸塩

元素分析値(C₂₀H₂₁NOS·HClとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	C1 (%)
理論値	66.74	6.16	3.89	8.91	9.85
実験値	65.98	6.10	3.74	8.91	9.84

【0079】実施例27

アルゴン雰囲気下、2-ヒドロキシメチルフルオレン(1.49g, 7.59mmol), THF(14m1)の混合物に、0℃で水素化ナトリウム(0.030g, 0.76mmol), トリクロロアセトニトリル(0.77m1, 7.59mmol)を順次加え、室温下2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、ペンタン(30m1), メタノール(0.03m1)を加え、得られた乳白色結晶を濾取した。これとボランー(3-キヌクリジノール)錯体(1.18g, 7.59mmol), 塩化メチレン(10m1)及びシクロヘキサン(20m1)の混合物に室温下無水トリフルオロメタンスルホン酸(0.13m1, 1.5mmol)を加え24時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル:ヘキサン=63:27)で精製して白色結晶9.0mgを得た。これとアセトン(2m1), エタノール(2m1)の混合物に室温にて塩化水素-エタノール溶液を加え1.5時間攪拌した後、エーテル(10m1)で希釈した。折出物を濾取し、減圧下乾燥させて3-[フルオレン-2-イルメチル]オキシ]キヌクリジン塩酸塩(1.2mg, 0.035mmol, 収率0.5%)を白色結晶として得た。

【0080】融点: 215~217℃

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS内部標準)

*テル(50m1)で希釈した。折出物を濾取し、減圧下乾燥させて3-[ジベンゾフラン-3-イルメチル]オキシ]キヌクリジン塩酸塩(2.33g, 6.78mmol, 収率70%)を白色結晶として得た。

融点: 246~247℃

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	C1 (%)
理論値	69.86	6.45	4.07	8.91	9.85
実験値	69.72	6.53	4.07	8.87	9.88

【0077】実施例24と同様にして以下の実施例25 10※3-[ジベンゾチオフェン-3-イルメチル]オキシ-26の化合物を得た。

元素分析値(C₂₀H₂₁NOS·HClとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	C1 (%)
理論値	66.74	6.16	3.89	8.91	9.85
実験値	66.57	6.11	3.82	8.87	9.88

★シ]キヌクリジン塩酸塩

融点: 245~247℃

元素分析値(C₂₀H₂₁NOS·HClとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	C1 (%)
理論値	66.74	6.16	3.89	8.91	9.85
実験値	65.98	6.10	3.74	8.91	9.84

【0079】実施例27

アルゴン雰囲気下、2-ヒドロキシメチルフルオレン(1.49g, 7.59mmol), THF(14m1)の混合物に、0℃で水素化ナトリウム(0.030g, 0.76mmol), トリクロロアセトニトリル(0.77m1, 7.59mmol)を順次加え、室温下2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、ペンタン(30m1), メタノール(0.03m1)を加え、得られた乳白色結晶を濾取した。これとボランー(3-キヌクリジノール)錯体(1.18g, 7.59mmol), 塩化メチレン(10m1)及びシクロヘキサン(20m1)の混合物に室温下無水トリフルオロメタンスルホン酸(0.13m1, 1.5mmol)を加え24時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル:ヘキサン=63:27)で精製して白色結晶9.0mgを得た。これとアセトン(2m1), エタノール(2m1)の混合物に室温にて塩化水素-エタノール溶液を加え1.5時間攪拌した後、エーテル(10m1)で希釈した。折出物を濾取し、減圧下乾燥させて3-[フルオレン-2-イルメチル]オキシ]キヌクリジン塩酸塩(1.2mg, 0.035mmol, 収率0.5%)を白色結晶として得た。

【0080】実施例28

アルゴン雰囲気下、2-(2,2-ジプロモビニル)ジベンゾフラン(3.68mg, 1.05mmol), THF(3m1)の混合物に-78℃でn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.3m1, 1.71M, 2.2mmol)加え、-78℃で1時間次いで室温下1時間攪拌した。反応混合物を-78℃に再冷却した後、3-キヌクリジノン(1.45mg, 1.16mmol)のTHF(1m1)溶液を加え1時間攪拌した。水を加え、反応生成物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:29%アンモニア水:メタノール:クロロホルム=0.5:4.5:9.5次いで1:9:9.0)で精製して3-[2-(ジベンゾフラン-2-イル)エチニル]キヌクリジン-3-オール(2.20mg, 0.69mmol, 収率6.6%)を無色結晶として得た。

融点: 232~233℃

元素分析値 ($C_{21}H_{19}NO_2 \cdot 0.2H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	78.58	6.09	4.36
実験値	78.48	6.23	4.30

【0082】実施例29

2-ヒドロキシベンゾフラン (881mg, 4.79mmol) と, DMF (15ml) の混合物に室温にて水素化ナトリウム (>60wt. %, 192mg) を加え, 1時間攪拌後, ボランー (3-メチレンキヌクリジンオキシド) 錫体 (610mg, 3.99mmol) を室温にて加え, 50℃で30分間攪拌した。反応混合物に水を加え, 酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後, 無水硫酸マグネシウムで乾燥し, 減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル:ヘキサン = 20:80) で精製して白色結晶 260mg を得た。これをアセトン (3ml) に懸濁し, 0℃にて塩化水素-エタノール溶液 (3ml) を加え, 2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し, 残渣にクロロホルムを加えて2N水酸化ナトリウム水溶液にて中和した。有機層をクロロホルムで抽出し, 水, 飽和食塩水にて洗浄後, 無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮して 3-[ジベンゾフラン-2-イル)オキシ]メチル キヌクリジン-3-オール (270mg, 0.84mmol, 収率17%) を白色結晶として得た。

【0083】融点: 153-155℃

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.40~1.46 (1H, m), 1.63~1.69 (2H, m), 2.14~2.18 (2H, m), 2.71~2.95 (5H, m), 3.01~3.07 (1H, m), 3.97 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 4.15 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.06~7.08 (1H, m), 7.32~7.35 (1H, m), 7.44~7.49 (3H, m), 7.55 (1H,

d, $J=8\text{Hz}$)

【0084】実施例30

アルゴン雰囲気下, 3-(2-プロピニルオキシ)キヌクリジン (1.00g, 6.1mmol) 及びトリエチルアミン (2ml) の混合物に, 室温下2-プロモフルオレン (0.87g, 3.5mmol), テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.14g, 0.12mmol), ヨウ化銅 (I) (0.06g, 0.32mmol) を加え70℃で2時間加熱した。反応混合物に水を加え反応生成物をクロロホルムで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し, 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 29%アンモニア水:メタノール:クロロホルム:1:10:90) で精製して 3-[3-(フルオレン-2-イル)-2-プロピニルオキシ]キヌクリジン (0.35g, 1.06mmol, 収率30%) を油状物として得た。

【0085】赤外線吸収スペクトル ν_{max} (neat) cm^{-1} : 3448, 2968, 1458, 1388, 1116, 1102, 1072, 778

核磁気共鳴 (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.47 (m, 1H), 1.54~1.60 (m, 1H), 1.77~1.84 (m, 1H), 2.00~2.04 (m, 1H), 2.22 (br, 1H), 2.82~2.97 (m, 3H), 3.01~3.07 (m, 1H), 3.24~3.28 (m, 1H), 3.87~3.91 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 4.32 (q, 2H), 7.31~7.78 (m, 7H)

【0086】

【表1】

31

32

実施例 No	化 学 構 造 式
1	
2	
3	
4	
5	
6	

【0087】

【表2】

33

34

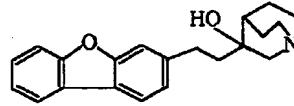
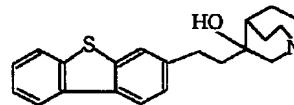
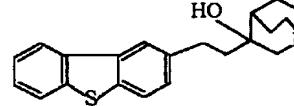
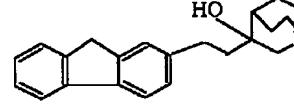
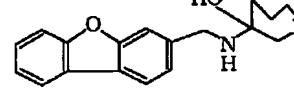
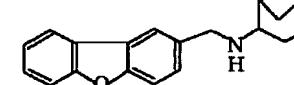
実施例 No	化 学 構 造 式
7	
8	
9	
10	
11	
12	

【0088】

【表3】

35

36

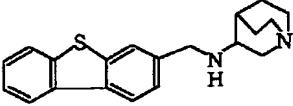
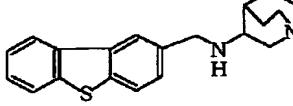
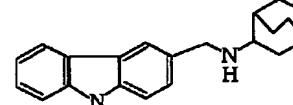
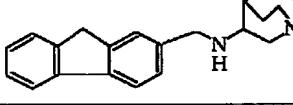
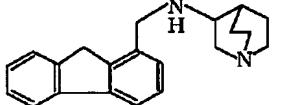
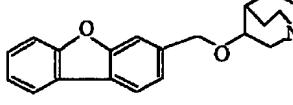
実施例 No	化学構造式
13	
14	
15	
16	
17	
18	

【0089】

【表4】

37

38

実施例No	化学構造式
19	
20	
21	
22	
23	
24	

【0090】

【表5】

39

40

実施例No	化学構造式
25	
26	
27	
28	
29	
30	

フロントページの続き

(72)発明者 須賀 亮

茨城県つくば市二の宮2-5-9 ルーミ
一筑波328

(72)発明者 松田 光陽

茨城県土浦市神立町3628番地の69

(72)発明者 角田 裕俊

茨城県つくば市二の宮2-5-9 ルーミ
一筑波237

(72)発明者 盛谷 浩史

茨城県土浦市永国1155-17

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.